



0-9 APR. 2004

REC'D 09 JUN 2004

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2003 A 000573

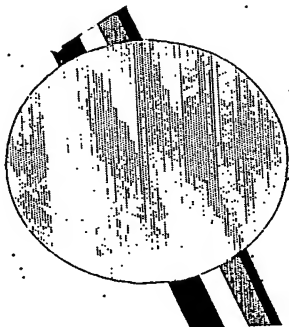


*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

31 MAR. 2004

Roma, li



IL FUNZIONARIO

Elena Marinelli

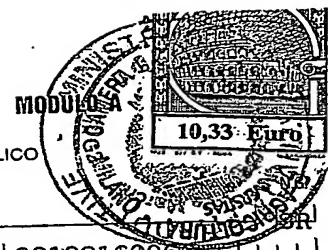
Sig.ra E. MARINELLI

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione NIKEM RESEARCH S.r.l. codice 03198160968
 Residenza BARANZATE DI BOLLATE (MI)
 2) Denominazione _____ codice _____
 Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr. Diego Pallini ed altri cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.
 via C.so di Porta Vittoria n. 9 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____
 via _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scd) A61K gruppo/sottogruppo 31/415

"Composti ad azione nootropica, loro preparazione, composizioni farmaceutiche
 che li contengono e loro uso"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____
 cognome nome _____

E. INVENTORI DESIGNATI

1) FARINA Carlo 3) PARINI Carlo
 2) GAGLIARDI Stefania 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
1) <u>nessuna</u>				
2) _____				

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

nessuna

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	Doc.	PROV	RIS	Descrizione
1	1	PROV		riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
2	1	PROV		disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
3	1	RIS		lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
4	1	RIS		designazione inventore
5	1	RIS		documenti di priorità con traduzione in italiano
6	1	RIS		autorizzazione o atto di cessione
7	1			nominativo completo del richiedente

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____
____/____/____	____/____/____

8) attestati di versamento, totale Euro Duecentonovantuno/80 obbligatorio

COMPILATO IL 24/03/2003 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Diego Pallini

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANO codice 15

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2003A 000573 Reg. A.

DUEMILATRE VENTiquattro, del mese di MARZO

L'anno _____ fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

Il(I) richiedente(i) sopradenotato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corretta.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE _____

IL DEPOSITANTE _____

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MI2003A 000573

REG. A

DATA DI DEPOSITO

24/03/2003

DATA DI RILASCIO

/ /

NUMERO BREVETTO

D. TITOLO

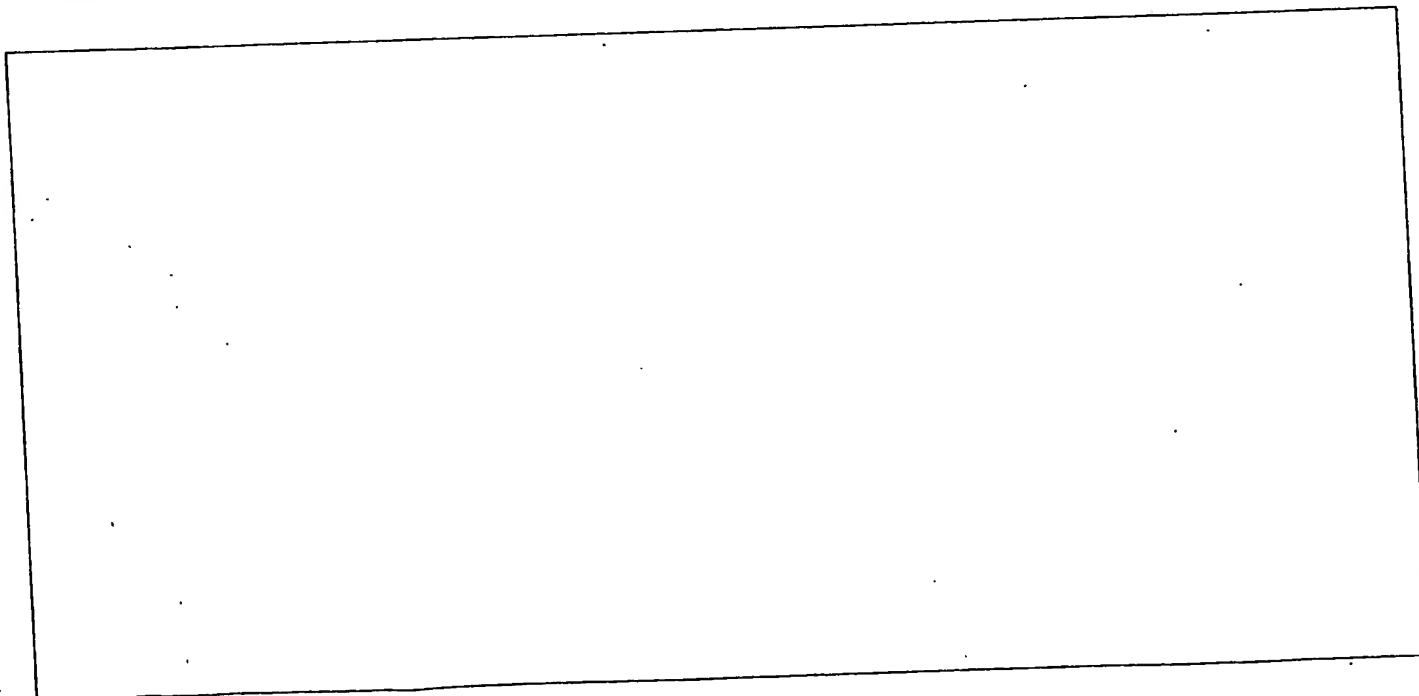
" Composti ad azione nootropica, loro preparazione, composizioni farmaceutiche
che li contengono e loro uso"

L. RIASSUNTO

Sono descritti nuovi arilimidazoloni biciclici aventi azione nootropica, ossia di protezione e stimolazione delle funzioni cerebrali, ed azione analgesica ed anti-iperalgesica; il processo per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li comprendono, utili per il trattamento di deficit cognitivi e di vari tipi di dolore.



M. DISEGNO



Domanda di brevetto per invenzione Industriale dal titolo :

"Composti ad azione nootropica, loro preparazione, composizioni farmaceutiche che li contengono e loro uso"

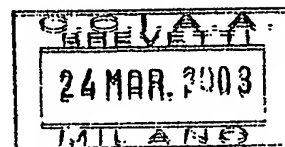
titolare : NIKEM RESEARCH S.r.l.

MI 2003 A 0 0 0 5 7 3

con sede in: BARANZATE DI BOLLATE /MI

Inventori designati : FARINA Carlo, GAGLIARDI Stefania, PARINI Carlo

* * * * *



CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ai nuovi composti di formula (I) più avanti riportata, al loro processo di preparazione, alle composizioni farmaceutiche che li contengono e al loro uso come agenti nootropi, neuroprotettori, analgesici ed anti-iperalgescici.

STATO DELL'ARTE

Composti che possiedono attività nootropica sono già noti in letteratura. In particolare, i derivati sostituiti in posizione 4 della 2-oxo-1-pirrolidinacetammide sono validi agenti psicotropi che ristabiliscono le funzioni cognitive danneggiate. Questi composti sono descritti ad esempio in Pharm. Res. Commun. 16, 67, 1984 da Banfi et al. e in Drug Development Res. 2, 447, 1982 da Itil et al.

Tra le molecole più conosciute appartenenti alla classe sopra menzionata citiamo: 2-oxo-1-pirrolidinacetammide (piracetam), 4-idrossi-2-oxo-1-pirrolidinacetammide (oxiracetam), 2-(2-oxopirrolidin-1-il)butirrammide (levetiracetam) e N-(2,5-dimetilfenil)-2-oxo-1-pirrolidinacetammide (nafiracetam).

Un'altra classe chimica che possiede attività nootropica è rappresentata da derivati condensati imidazolici, in modo particolare 2,5-dioxoesaidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo (dimiracetam), descritto in EP 335483 e in WO-9309120, e in J. Med. Chem., 36, 4214, 1994 da Pinza M. et al.

Recentemente, è stato dimostrato che nefiracetam potrebbe essere un buon agente terapeutico nel dolore neuropatico. L'azione anti-iperalgica indotta da nefiracetam sembra essere di natura non oppioide ed è probabilmente dovuta alla stimolazione del sistema colinergico nicotinico a livello spinale e sovrastipale (Rashid Harunor MD. J. Pharmacol. Exp. Ther, 303, 226, 2002).

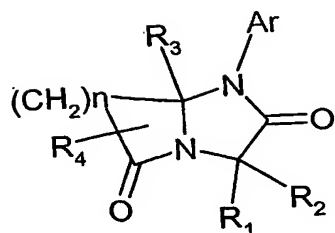
SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La Richiedente ha ora trovato nuovi imidazoloni biciclici N-aril sostituiti di formula (I) più avanti riportata che hanno dimostrato migliorate proprietà psicotrope e maggiori effetti analgesici in numerosi modelli di dolore neuropatico, rispetto agli agenti nootropi già conosciuti.

I presenti composti di formula (I) sono pertanto utili nel trattamento di molte malattie del sistema nervoso centrale (SNC), ad esempio nel deterioramento dell'apprendimento, disfunzioni della sfera cognitiva e della memoria, malattia di Alzheimer, demenze, compresa la demenza senile di tipo Alzheimer, epilessia, ischemia cerebrale, malattie che modificano l'umore, compresa la depressione, dolore cronico, infiammatorio e neuropatico, ed emesi.

Rappresentano pertanto oggetto della presente invenzione i composti di formula generale (I)





(I)

in cui

Ar è scelto nel gruppo consistente di fenile eventualmente sostituito, gruppi aromatici carbociclici e gruppi aromatici eterociclici, eventualmente sostituiti;

R₁ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, e residui di un aminoacido di formula R₁CH(NH₂)COOH;

R₂ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, e fenile, oppure

R₁ e R₂, presi insieme, formano un anello ciclico saturo comprendente da 3 a 8 atomi di carbonio;

R₃ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, CONH₂ e CO₂R₅ in cui R₅ è scelto tra idrogeno e C1-4 alchile, lineare o ramificato;

R₄ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, arile, arilalchile in cui la catena alchilica è un gruppo C1-4 alchile lineare o ramificato, e eteroarile;

n è 2, 3 o 4;

in forma di miscela racemica o in forma di enantiomeri,

o loro sali farmaceuticamente accettabili.

Il processo di preparazione dei composti di formula (I) sopra riportata, le composizioni farmaceutiche che li contengono ed il loro uso per la

preparazione di medicinali ad azione nootropica e neuroprotettiva, ad azione analgesica e/o anti-iperalgesica e ad azione antiemetica, costituiscono ulteriore oggetto dell'invenzione.

Caratteristiche e vantaggi dei presenti composti di formula (I) saranno illustrati in dettaglio nella seguente descrizione.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Nell'ambito della presente invenzione, il termine 'gruppo aromatico carbociclico' comprende anelli singoli o fusi con da 6 a 12 membri d'anello, mentre il termine 'gruppo aromatico eterociclico' comprende anelli singoli o fusi con da 5 a 12 membri d'anello e comprendenti fino a quattro eteroatomi per ciascun anello, scelti tra ossigeno, zolfo e azoto.

Quando non altrimenti specificato, con il termine 'arile' si intende secondo l'invenzione un gruppo contenente uno o più anelli insaturi, ciascun anello avente da 5 a 8 membri, e preferibilmente 5 o 6 membri; mentre con il termine 'arilalchile' si indica un gruppo avente un gruppo arile come sopra definito ed un sostituito alchilico.

Composti preferiti secondo l'invenzione sono i composti di formula (I) in cui Ar è un fenile eventualmente sostituito oppure un gruppo aromatico eterociclico eventualmente sostituito con 5 o 6 membri e comprendente fino a due eteroatomi in ciascun anello, scelti tra ossigeno, zolfo e azoto, R_1 , R_2 , R_3 e R_4 sono scelti tra idrogeno e C1-4 alchile e n è uguale a 2 o 3.

Preferibilmente, Ar è un fenile o un tienile eventualmente sostituiti, R_1 e R_2 sono scelti tra idrogeno e C1-4 alchile, R_3 e R_4 sono entrambi idrogeno e n è uguale a 2.



Più preferibilmente, Ar è un fenile eventualmente sostituito, R_1 , R_2 , R_3 e R_4 sono idrogeno e n è uguale a 2.

Quando si parla di gruppi eventualmente sostituiti secondo la presente invenzione si intendono ad esempio gruppi eventualmente sostituiti con da 1 a 3 sostituenti, scelti preferibilmente nel gruppo consistente di Me, OMe, Cl, F, CN, e CF_3 , e più preferibilmente nel gruppo consistente di Me, OMe, Cl, e CF_3 ; i sostituenti possono trovarsi in qualsiasi posizione, ma preferibilmente uno dei sostituenti è in posizione orto all'atomo di carbonio mediante il quale Ar è attaccato all'atomo di azoto.

Quando R_1 è un residuo di un aminoacido di formula $R_1CH(NH_2)CO_2H$, esso è scelto preferibilmente nel gruppo consistente di Me, i-Pr, $PhCH_2$, CH_2OH , $CH_2CH_2CONH_2$ e CH_2COOH .

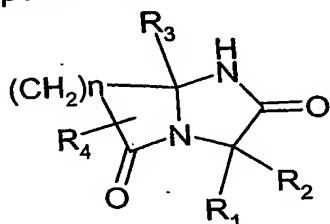
Gruppi C1-C4 alchile, lineari o ramificati, preferiti secondo l'invenzione sono scelti nel gruppo consistente di Me, Et, i-Pr, i-Bu e ciclopropilmetile.

Composti preferiti di formula (I) secondo l'invenzione sono scelti nel gruppo consistente di:

- 1-fenil-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione;
- 1-(2-metilfenil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione;
- 1-(2,6-dimetilfenil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione; e
- 1-(2-tienil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione.

Si noterà che alcuni composti di formula (I) possono contenere uno o più centri stereogenici. La presente invenzione si estende a tutti gli isomeri ottici di questi composti nelle loro forme interamente o parzialmente risolte e in forma di miscele racemiche.

Ulteriore oggetto dell'invenzione è un processo per la preparazione dei composti di formula (I), o un suo sale e/o un suo solvato, comprendente la reazione di un composto di formula (II)



(II)

con un composto di formula (III)

Ar-X

(III)

in cui Ar, R₁, R₂, R₃, R₄ e n sono definiti come sopra per i composti di formula (I), ed X è un atomo di alogeno, scelto preferibilmente tra bromo e iodio.

La reazione tra i composti di formula (II) e il composto di formula (III) può essere condotta secondo le condizioni appropriate della reazione di Goldberg (Angew. Chem. Int. Ed., 39, 4492, 2000). In particolare, i composti di formula (II) vengono dissolti in un adatto solvente, quale N-metilpirrolidone, assieme ai composti di formula (III) in presenza di una quantità catalitica di sale di rame, quale lo ioduro di rame, e una base, quale il potassio carbonato, a qualsiasi temperatura che fornisca una percentuale adeguata di formazione del prodotto richiesto, opportunamente ad una temperatura elevata quale la temperatura compresa tra 60°C e 140°C, ad esempio a 120°C. La miscela di reazione viene scaldata utilizzando un sistema di riscaldamento convenzionale o un reattore a microonde dotato di una potenza

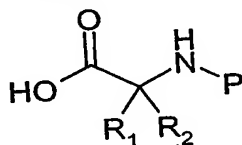
adeguata, ad esempio quella di 250 W (Tetrahedron Letters, 43, 1101, 2002).

I suddetti composti di formula (II) ed i metodi per la loro preparazione sono descritti nella domanda di brevetto Europeo N. 335483 e nella domanda di brevetto Internazionale N. WO 93/09120.

I composti di formula (III) sono composti disponibili in commercio o possono essere preparati da composti noti mediante metodi noti.

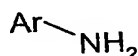
In alternativa, i composti di formula (I) possono essere preparati con un processo comprendente i seguenti stadi:

i) reazione di un composto di formula (IV) o di un suo derivato attivato



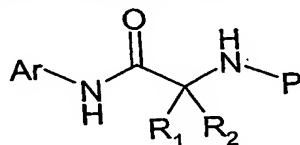
(IV)

con un composto di formula (V)



(V)

per ottenere un composto di formula (VI):

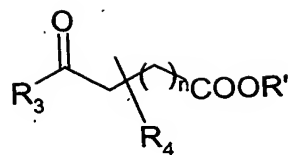


(VI)

in cui R_1 , R_2 e Ar sono come definiti sopra per il composto di formula (I),

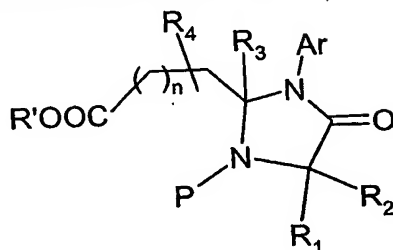
e P è H o un adatto gruppo protettivo;

ii) reazione del composto di formula (VI) ottenuto allo stadio i) con un composto di formula (VII)



(VII)

per ottenere un composto di formula (VIII)



(VIII)

in cui Ar, R₁, R₂, R₃, R₄ e n sono come definiti sopra per il composto di formula (I), P è definito come sopra e R' è un gruppo alchilico;

iii) eventuale rimozione del gruppo protettivo P mediante idrogenolisi del composto di formula (VIII) ottenuto dallo stadio ii), per ottenere il corrispondente composto (VIII) in cui P è H;

iv) ciclizzazione del composto di formula (VIII) in cui P è H proveniente dallo stadio ii) o dallo stadio iii), per ottenere il composto di formula (I) desiderato.

Secondo una forma preferita di realizzazione dell'invenzione, il residuo alchilico R' è scelto tra metile e tert-butile, e P è scelto tra idrogeno e un gruppo benzile.

La reazione allo stadio i) tra il composto di formula (IV) o un suo derivato attivato e il composto di formula (V) può essere effettuata:

(a) preparando in primo luogo un cloruro acido del composto di formula (IV) ed unendo a questo cloruro acido il composto di formula (V) in

presenza di una base inorganica o organica in un solvente aprotico adeguato quale la dimetilformammide (DMF) a una temperatura compresa tra -70 e 50°C , e preferibilmente tra -10 e 20°C ; oppure:

(b) facendo reagire il composto di formula (IV) con il composto di formula (V) in presenza di un adeguato agente condensante, quale ad esempio N,N'-carbonil diimidazolo (CDI) o una carbodiimmide quale dicicloesilcarbodiimmide (DCC) o N-dimetilamminopropil-N'-etilcarbodiimmide, preferibilmente in presenza di N-idrossibenzotriazolo (HOBT) per massimizzare il rendimento ed evitare i processi di racemizzazione (si veda Synthesis, 453, 1972), o O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato (HBTU), in un solvente aprotico, quale una miscela di acetonitrile (MeCN) e tetraidrofurano (THF), ad esempio una miscela con rapporto volumetrico compreso tra 1:9 e 7:3 (MeCN:THF), a qualsiasi temperatura in grado di fornire una adeguata percentuale di formazione del prodotto richiesto, quale una temperatura compresa tra -70 e 50°C , e preferibilmente tra -10 e 25°C .

Allo stadio ii) del presente processo i composti di formula (VI) e (VII) vengono preferibilmente riscaldati a ricadere in un solvente protico, quale acqua o metanolo, ed eventualmente in presenza di una base, quale NaOH, nel caso in cui il composto di formula (VI) sia utilizzato nella forma di un suo sale ottenuto per addizione di acido, per un periodo di tempo adeguato, preferibilmente compreso tra 2 e 24 ore.

La rimozione del gruppo protettivo P mediante idrogenolisi allo stadio iii) è preferibilmente condotta utilizzando ammonio formiato come fonte di idrogeno in un adeguato solvente protico, quale metanolo o una miscela

metanolo-acqua.

La reazione di ciclizzazione allo stadio iv) è effettuata direttamente sul composto di formula (VIII) proveniente dallo stadio ii) se P è H, oppure, se in tale composto (VIII) P è un gruppo protettivo, si procede prima alla sua rimozione come sopra descritto allo stadio iii).

La reazione di ciclizzazione è condotta in condizioni drastiche riscaldando il composto di formula (VIII) senza solvente a 120°C e sotto vuoto, oppure mediante riscaldamento a ricadere in xilene per un adeguato periodo di tempo, ad esempio per un tempo compreso tra 4 ore e 3 giorni.

I composti di formula (IV), (V) e (VII) sono composti disponibili in commercio o possono essere preparati da composti noti con metodi noti.

I presenti composti di formula (I) sono utili come agenti terapeutici ed in particolare possiedono un'attività nootropica e neuroprotettiva, ovvero contribuiscono a ripristinare le funzioni di apprendimento e memoria deteriorate nel processo di invecchiamento o a causa di traumi ischemici e efficaci in varie patologie del SNC, tra cui le disfunzioni dell'apprendimento, della sfera cognitiva e della memoria, la malattia di Alzheimer, le demenze, compresa la demenza senile di tipo Alzheimer, l'epilessia, l'ischemia cerebrale, e le malattie che modificano l'umore, compresa la depressione.

I presenti composti di formula (I) possiedono inoltre attività analgesica e/o anti-iperalgesica, ovvero essi contribuiscono a combattere le sensazioni di dolore, in particolare quelle causate da condizioni di dolore neuropatico e da dolore cronico infiammatorio; e sono risultati efficaci



anche nel trattamento dell'emesi.

La presente invenzione ha quindi per oggetto anche l'uso dei presenti composti di formula (I) o di loro sali farmaceuticamente accettabili per la preparazione di medicinali per il recupero delle difficoltà di apprendimento e di memoria e per il trattamento di demenze, malattia di Alzheimer, epilessia, ischemia cerebrale, e malattie che modificano l'umore, compresa la depressione.

E' risaputo che i disturbi cognitivi che si verificano in tali patologie sono correlati ai deficit del sistema colinergico cerebrale, come risulta dai risultati morfologici (B.E. Tomlinson in "Biochemistry of Dementias"; P.J. Roberts Ed.; John Wiley & Sons, New York, N.Y. p. 15-22, 1980) e neurochimici (R.T. Bartus et al. Science, 217, 408, 1982). E' inoltre risaputo che i deterioramenti significativi delle funzionalità cognitive sono i sintomi più evidenti e debilitanti osservati nei pazienti con malattia di Alzheimer, demenze senili di tipo Alzheimer e demenza multifattoriale.

L'attività dei composti di formula (I) è determinabile nei ratti nei confronti dell'azione amnesizzante di scopolamina (D.A. Drachman, Archs. Neurol., Chicago, 30, 113, 1974; D.A. Eckerman, Pharmacol. Biochem. Behav. 12, 595, 1980) sul percorso mnestico e sulla riduzione dei livelli di acetilcolina nell'ippocampo. L'effetto sulla memoria e l'apprendimento può essere valutato nei ratti con il test dell'evitamento passivo come descritto da Essman, Pharmacol. Res. Commun. 5, 295, 1973.

La presente invenzione ha inoltre per oggetto l'uso dei presenti composti di formula (I) o di loro sali farmaceuticamente accettabili per il trattamento delle condizioni di dolore neuropatico e di dolore cronico



infiammatorio. Si è ipotizzato che il processo di apprendimento e memoria sia implicato nei meccanismi del dolore cronico (Flor H, Prog. Brain Res., 129, 313, 2000) e recenti evidenze supportano l'ipotesi che il dolore cronico infiammatorio sia un fenomeno maladattativo acquisito (Arnstein PM, J. Neurosci. Nurs 29, 179, 1997; Kumazawa T, Neurosci. Res., 32, 9, 1998). La disfunzione cognitiva è stata descritta in vari stati di neuropatia (Kuhajda MC, Ann. Behav. Med., 20, 31, 1998) e, recentemente, si è osservato che nefiracetam, un agente nootropico, allevia il dolore neuropatico grazie ai suoi effetti specifici sulle neuropatie (Rashid Harunor MD. J. Pharmacol. Exp. Ther, 303, 226, 2002). E' stato dimostrato che l'effetto analgesico e/o anti-iperalgesico di nefiracetam si esplica attraverso la stimolazione dei recettori colinergici nicotinici a livello spinale e sovraspinale, in quanto tale effetto viene inibito in modo dose-dipendente da mecamilamina, un noto antagonista del recettore nicotinico dell'acetilcolina.

L'attività dei composti di formula (I) può essere determinata nei topi mediante il test dell'iperlgesia termica (test di ritrazione della zampa) e meccanica (test di pressione della zampa) indotta da parziale legatura del nervo sciatico o da trattamento con streptozotocina seguendo i protocolli descritti in J. Pharmacol. Exp. Ther, 303, 226, 2002 e nella bibliografia ivi citata.

Quando utilizzati nel trattamento terapeutico di uomini e animali, i composti di formula (I) vengono normalmente formulati, in ottemperanza alla prassi farmaceutica standard, come composizione farmaceutica.

Quindi, ulteriore oggetto dell'invenzione è costituito da una composizione



4050 PTIT

farmaceutica comprendente come principio attivo un composto di formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, insieme a vettori, diluenti ed eccipienti farmaceuticamente accettabili adatti alla forma di somministrazione prescelta.

I composti di formula (I) possono essere somministrati in modo standard nel trattamento delle malattie sopra indicate, ad esempio per via orale, parenterale, rettale, transdermica o per somministrazione attraverso la mucosa (ad esempio sottolinguale, boccale o insufflatoria).

I composti di formula (I) che risultano attivi se somministrati oralmente o per via sublinguale o per somministrazione boccale, possono essere formulati in sciroppi, compresse, capsule e losanghe. Una formulazione in sciroppo consiste generalmente di una sospensione o soluzione del composto o di un suo sale in un vettore liquido, ad esempio etanolo, glicerina o acqua con un agente aromatizzante o colorante. Quando la composizione è in forma di compressa, si può impiegare qualsiasi vettore farmaceutico utilizzato convenzionalmente nella preparazione delle formulazioni solide. Esempi di tali vettori comprendono stereato di magnesio, amido, lattosio e sucrosio. Quando la composizione è in forma di capsula, qualsiasi metodo convenzionale di incapsulamento è adatto, ad esempio utilizzando i vettori sopra menzionati in una capsula di gelatina dura. Quando la composizione è in forma di capsula di gelatina morbida, si può utilizzare qualsiasi vettore farmaceutico impiegato convenzionalmente nella preparazione di dispersioni o sospensioni, ad esempio gomme acquose, cellulose, silicati o oli, da incorporare in un guscio di gelatina morbida.



Le composizioni parenterali tipiche consistono di una soluzione o sospensione del composto di formula (I) in un vettore sterile acquoso o non acquoso eventualmente contenente un olio accettabile per via parenterale, ad esempio polietilene-glicol, polivinilpirrolidone, lecitina, olio di arachidi o olio di sesamo.

La tipica formulazione in supposte comprende un composto di formula (I) che è attivo se somministrato in questo modo, con un agente legante e/o lubrificante, ad esempio glicoli polimerici, gelatine, burro di cacao o altre cere o grassi vegetali a bassa fusione.

Le tipiche formulazioni transdermiche comprendono un vettore convenzionale acquoso o non acquoso, ad esempio crema, unguento, lozione o pasta, o possono essere in forma di cerotto medicato, patch o membrana.

Preferibilmente, la composizione è in forma a dosaggio unitario, ad esempio compressa o capsula, in modo tale per cui il paziente può assumere una dose singola.

Oxiracetam è un composto utilizzato nel trattamento della demenza senile e delle condizioni patologiche correlate. I composti di formula (I) possono essere somministrati a regimi simili a quelli stabiliti per oxiracetam con qualsiasi aggiustamento appropriato dei livelli di dosaggio o della frequenza di dosaggio in relazione alla maggiore attività e al migliore profilo farmacologico dei composti di formula (I).

Ciascuna unità di dosaggio per la somministrazione orale contiene opportunamente da 0.05 mg/kg a 50 mg/kg, più opportunamente da 0.1 mg/kg a 25 mg/kg di un composto di formula (I). L'ingrediente attivo può



4050 PTIT

essere somministrato da 1 a 6 volte al giorno. I composti di formula (I) possono essere co-somministrati con altri composti farmaceuticamente attivi, ad esempio in associazione, concorrentemente o sequenzialmente, in modo particolare con altri composti utilizzati nel trattamento di pazienti anziani, ad esempio tranquillanti, diuretici, antipertensivi, vasodilatatori, ed agenti inotropi.

I seguenti esempi sono riportati a scopo illustrativo e non limitativo della presente invenzione.

ESEMPIO 1

Preparazione del 1-fenil-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione

CuI (0.2 g, 1.05 mmoli), K_2CO_3 (1 g, 7.14 mmoli) e iodobenzene (5 g, 24.5 mmoli) vengono aggiunti sotto agitazione ad una soluzione di tetraidro-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione (1 g, 7.14 mmoli), preparata come descritto in J. Med. Chem. 36, 4214, 1994, in N-metilpirrolidone (qui di seguito indicato come NMP) (12 ml). La sospensione viene scaldata in un reattore a microonde (250 Watt) per 45 min. Alla sospensione viene aggiunto acetato d'etile e il solido viene filtrato. La fase organica viene lavata con acqua e la fase acquosa viene riestratta con CH_2Cl_2 . Le fasi organiche riunite vengono anidificate su Na_2SO_4 , filtrate e concentrate fino a totale rimozione del solvente. Il residuo viene triturato con etere isopropilico. Il solido viene filtrato, sospeso in acqua, triturato e filtrato a dare 0.18 g del composto del titolo, $pf = 185-188^\circ C$.
 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46-7.37 (m, 4H); 7.28-7.21 (m, 1H); 5.84 (m, 1H); 4.48 (d, 1H); 3.74 (d, 1H); 2.78-2.60 (m, 2H); 2.51-2.38 (m, 1H); 2.08-1.96 (m, 1H).

4050 PTIT

MS: EI, sorgente 180°C, 70 eV, 200 uA: 216(M⁺), 160, 97.

ESEMPIO 2

Preparazione di 1-(2-metilfenil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione

CuI (0.5 g, 2.62 mmoli), K₂CO₃ (1.3 g, 9.28 mmoli) e 2-bromotoluene (6 g, 35 mmoli) vengono aggiunti sotto agitazione ad una soluzione di tetraidro-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione (1.3 g, 9.28 mmoli), preparata come descritto in J. Med. Chem. 36, 4214, 1994, in NMP (12 ml). La sospensione viene scaldata in un reattore a microonde (250 Watt) per 1 ora. Alla sospensione viene aggiunto acetato d'etile e il solido viene filtrato. La fase organica viene lavata con acqua e la fase acquosa viene riestratta con CH₂Cl₂. Le fasi organiche riunite vengono anidificate su Na₂SO₄, filtrate e concentrate fino a totale rimozione del solvente. Il residuo viene triturato con Et₂O. Il solido viene filtrato, cristallizzato la prima volta con iPrOH e quindi con AcOEt a dare 0.33 g del composto del titolo, pf = 138-139°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35-7.23 (m, 4H); 7.13-7.06 (m, 1H); 5.69 (m br, 1H); 4.45 (d, 1H); 3.78 (d, 1H); 2.68 (ddd, 1H); 2.48 (ddd, 1H); 2.40-2.29 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 1.93 (m br, 1H).

MS: EI, sorgente 180°C, 70 eV, 200 uA: 230(M⁺), 143, 118, 97.

ESEMPIO 3

Preparazione del 1-(2,6-dimetilfenil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione

CuI (0.5 g, 2.62 mmoli), K₂CO₃ (1.3 g, 9.28 mmoli) e 2,6-dimetiliodobenzene (8.1 g, 35 mmoli) vengono aggiunti sotto agitazione



[Handwritten signature]

4050 PTIT

ad una soluzione di tetraidro-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione (1.3 g, 9.28 mmoli), preparata come descritto in J. Med. Chem. 36, 4214, 1994, in NMP (12 ml). La sospensione viene scaldata in un reattore a microonde (250 Watt) per 1 ora. Alla sospensione viene aggiunto acetato d'etile e il solido viene filtrato. La fase organica viene lavata con acqua e la fase acquosa viene riestratta con CH_2Cl_2 . Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na_2SO_4 , filtrate e concentrate fino a totale rimozione del solvente. Il residuo viene cromatografato su gel di silice a dare 0.05 g del composto del titolo, rivelato in HPLC come due rotameri.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24-7.10 (m, 3H); 5.63 (dd, 1H); 4.48 (d, 1H); 3.82 (d, 1H); 2.70 (ddd, 1H); 2.51 (ddd, 1H); 2.33-2.18 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.20 (s, 3H); 2.06-1.91 (m, 1H).

MS :EI; sorgente 180 °C; 70 eV; 200 uA: 244 (M^+), 97.

ESEMPIO 4

Preparazione del 1-(2-tienil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione

CuI (0.5 g, 2.62 mmoli), K_2CO_3 (1.3 g, 9.28 mmoli) e 2-bromotiofene (5.7 g, 35 mmoli) vengono aggiunti sotto agitazione ad una soluzione di tetraidro-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione (1.3 g, 9.28 mmoli), preparata come descritto in J. Med. Chem. 36, 4214, 1994, in NMP (12 ml). La sospensione viene scaldata in un reattore a microonde (250 Watt) per 1 ora. Alla sospensione viene aggiunto acetato d'etile e il solido viene filtrato. La fase organica viene lavata con acqua e la fase acquosa viene riestratta con CH_2Cl_2 . Le fasi organiche riunite vengono anidrificate su Na_2SO_4 , filtrate e concentrate fino a totale rimozione del solvente. Il



4050 PTIT

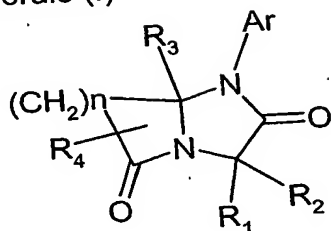
residuo viene triturato con Et₂O ed il solido viene filtrato a dare 0.31 g del composto del titolo, pf = 170-171°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.05 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.65 (dd, 1H); 5.67 (m, 1H); 4.49 (d, 1H); 3.77 (d, 1H); 2.88-2.69 (m, 2H); 2.58-2.45 (m, 1H); 2.33-2.21 (m, 1H).

MS :EI; sorgente 180 °C; 70 eV; 200 uA: 222 (M⁺); 194; 166; 97.

RIVENDICAZIONI

1. Composti di formula generale (I)



(I)

in cui

Ar è scelto nel gruppo consistente di fenile eventualmente sostituito, gruppi aromatici carbociclici e gruppi aromatici eterociclici, eventualmente sostituiti;

R₁ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, e residui di un aminoacido di formula R₁CH(NH₂)COOH;

R₂ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, e fenile, oppure

R₁ e R₂, presi insieme, formano un anello ciclico saturo comprendente da 3 a 8 atomi di carbonio;

R₃ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, CONH₂ e CO₂R₅ in cui R₅ è scelto tra idrogeno e C1-4 alchile, lineare o ramificato;

R₄ è scelto nel gruppo consistente di idrogeno, C1-4 alchile, lineare o ramificato, arile, arilalchile in cui la catena alchilica è un gruppo C1-4 alchile lineare o ramificato, e eteroarile;

n è 2, 3 o 4

in forma di miscela racemica o in forma di enantiomeri,

o loro sali farmaceuticamente accettabili.



2. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui Ar è scelto tra fenile e tienile, eventualmente sostituiti; R₁ e R₂, uguali o diversi tra loro, sono scelti tra idrogeno e C1-C4 alchile; R₃ e R₄ sono entrambi idrogeno, e n è 2.

3. Composti secondo la rivendicazione 2, in cui Ar è fenile eventualmente sostituito; R₁, R₂, R₃ e R₄ sono idrogeno, e n è 2.

4. Composti secondo le rivendicazioni 1-3, in cui Ar è sostituito con da 1 a 3 sostituenti scelti nel gruppo consistente di Me, OMe, Cl, F, CN e CF₃.

5. Composti secondo la rivendicazione 4, in cui Ar è sostituito con da 1 a 3 sostituenti scelti nel gruppo consistente di Me, OMe, Cl e CF₃.

6. Composti secondo la rivendicazione 4 o 5, in cui uno di detti sostituenti è in posizione orto all'atomo di carbonio di Ar che è legato all'atomo di azoto.

7. Composti secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui detto gruppo C1-C4 alchile è scelto nel gruppo consistente di Me, Et, i-Pr, i-Bu e ciclopropilmetile.

8. Composti secondo la rivendicazione 1, in cui detto residuo R₁ di un aminoacido di formula R₁CH(NH₂)COOH è scelto nel gruppo consistente di Me, i-Pr, PhCH₂, CH₂OH, CH₂CH₂CONH₂ e CH₂COOH.

9. Composti secondo la rivendicazione 1, scelti nel gruppo consistente di:

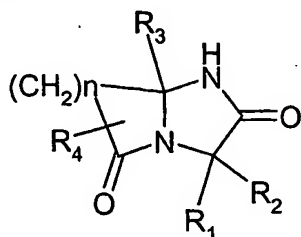
1-fenil-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione;

1-(2-metilfenil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione;

1-(2,6-dimetilfenil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione; e

1-(2-tienil)-tetraidro-1H-pirrolo[1,2-a]imidazolo-2,5-dione.

10. Processo per la preparazione dei composti di formula (I) come descritti nella rivendicazione 1, comprendente la reazione di un composto di formula (II)



(II)

con un composto di formula (III)

Ar-X

(III)

in cui Ar, R₁, R₂, R₃, R₄ e n sono definiti come nella rivendicazione 1, e X è un atomo di alogeno, per ottenere i composti di formula (I) desiderati.

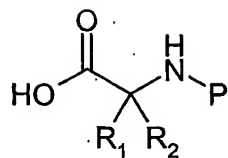
11. Processo secondo la rivendicazione 10, in cui nel composto di formula (III) X è scelto tra bromo e iodio.

12. Processo secondo la rivendicazione 10, in cui il composto di formula (II) è sciolto in un opportuno solvente insieme al composto di formula (III) in presenza di una base e di una quantità catalitica di un sale di rame, a temperatura compresa tra 60°C e 140°C.

13. Processo secondo la rivendicazione 12, in cui detto solvente è N-metilpirrolidone, detta base è carbonato di potassio, detto sale di rame è ioduro di rame, e la reazione è condotta alla temperatura di 120°C.

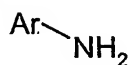
14. Processo per la preparazione di composti di formula (I) come descritti nella rivendicazione 1, comprendente i seguenti stadi:

i) reazione di un composto di formula (IV) o di un suo derivato attivato



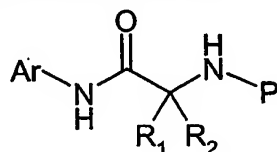
(IV)

con un composto di formula (V).



(V)

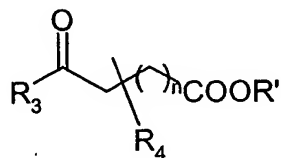
per ottenere un composto di formula (VI):



(VI)

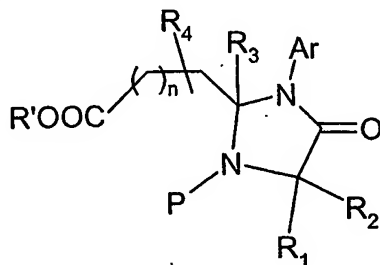
in cui R_1 , R_2 e Ar sono come definiti sopra nella rivendicazione 1, e P è H o un adatto gruppo protettivo;

ii) reazione del composto di formula (VI) ottenuto allo stadio i) con un composto di formula (VII)



(VII)

per ottenere un composto di formula (VIII)



(VIII)

in cui Ar, R₁, R₂, R₃, R₄ e n sono come definiti nella rivendicazione 1, P è definito come sopra e R' è un gruppo alchilico;

iii) eventuale rimozione del gruppo protettivo P mediante idrogenolisi del composto di formula (VIII) ottenuto dallo stadio ii), per ottenere il corrispondente composto (VIII) in cui P è H;

iv) ciclizzazione del composto di formula (VIII) in cui P è H proveniente dallo stadio ii) o dallo stadio iii), per ottenere il composto di formula (I) desiderato.

15. Processo secondo la rivendicazione 14, in cui R' è scelto tra metile e tert-butile, e P è scelto tra H e benzile.

16. Processo secondo la rivendicazione 14, in cui in detto stadio iv) la reazione di ciclizzazione è effettuata riscaldando il composto (VIII) in assenza di solvente a 120°C e sotto vuoto, oppure riscaldando il composto (VIII) in xilene a ricadere per un tempo compreso tra 4 ore e 3 giorni.

17. Processo secondo la rivendicazione 14, in cui detto stadio ii) è condotto riscaldando a ricadere i composti di formula (VI) e (VII) in un solvente protico per un tempo compreso tra 2 e 24 ore, eventualmente in presenza di una base.

18. Processo secondo la rivendicazione 14, in cui la reazione allo stadio i) è condotta tra il cloruro acido del composto (IV) ed il composto (V) in presenza di una base inorganica o organica in un adatto solvente aprotico ad una temperatura compresa tra -70 e 50°C.

19. Processo secondo la rivendicazione 14, in cui la reazione allo stadio i) è condotta facendo reagire il composto (IV) ed il composto (V) in



presenza di un adatto agente condensante, in un solvente aprotico ad una temperatura compresa tra -70 e 50°C.

20. Processo secondo le rivendicazioni 18 o 19, in cui detta temperatura è compresa tra -10 e 20°C.

21. Composizione farmaceutica comprendente come principio attivo uno o più composti di formula (I) come descritti nella rivendicazione 1, o di loro sali farmaceuticamente accettabili.

22. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 21, comprendente inoltre vettori, diluenti e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili ed adatti per forme di somministrazione scelte tra orale, parenterale, rettale, transdermica, e transmucosale.

23. Composizione farmaceutica secondo le rivendicazioni 21 e 22, in forma di soluzione, sospensione, polvere solubile, granuli, microcapsula, capsula, losanga, compressa, compressa rivestita, suppositoio, crema, unguento, lozione, pasta, cerotto medicato, membrana o gel.

24. Uso di un composto di formula (I) come descritto nella rivendicazione 1 o di un suo sale farmaceuticamente accettabile per la preparazione di un medicamento avente azione nootropica e/o neuroprotettiva, analgesica e/o anti-iperalgesica, ed antiemetica.

25. Uso secondo la rivendicazione 24, per il trattamento delle difficoltà di apprendimento e di memoria, malattia di Alzheimer, demenza, demenza senile, epilessia, ischemia cerebrale, malattie che modificano l'umore, depressione, per il trattamento di condizioni di dolore cronico, dolore infiammatorio, e dolore neuropatico, e per il trattamento dell'emesi.

26. Uso secondo la rivendicazione 24, in cui detto composto di formula

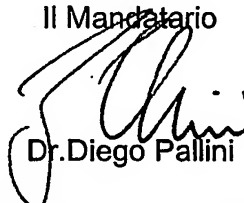
(I) è somministrato in associazione, concorrentemente o sequenzialmente, con uno o più altri principi attivi.

(BRA)

Milano, 24 Marzo 2003

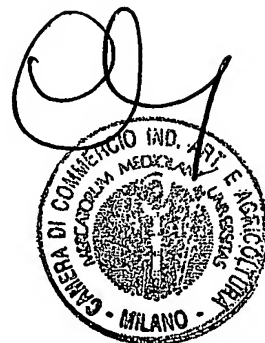
p. NIKEM RESEARCH S.r.L.

Il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.